DOI: 10.56871/7775.2022.44.54.005
УДК [616.5+616.2]-615

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОПРЕПАРАТА В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ С ДЕРМАТОРЕСПИРАТОРНЫМ СИНДРОМОМ

© Зоя Васильевна Нестеренко[1], Юлия Андреевна Моисеенкова[2], Ольга Михайловна Ащепкова[2], Екатерина Эдуардовна Журавская[2], Михаил Сергеевич Трухманов[1], Насиба Саидмурадова[1], Гузель Сеитниязова[1], Бахара Джумаева[1], Нурбек Худойкулов[1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

[2] Детская городская больница № 2 Св. Марии Магдалины. 199053, Санкт-Петербург, Васильевский остров, 2-я линия, д. 47

Контактная информация: Зоя Васильевна Нестеренко — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: zvnesterenko@gmail.com ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9522-897X

Поступила: 19.05.2022 **Одобрена: 14.06.2022** **Принята к печати: 30.06.2022**

РЕЗЮМЕ. XXI век обозначен Всемирной организацией здравоохранения как «век аллергии», а само заболевание — «эпидемия». Согласно последним данным, 30% населения Европы страдает аллергическими заболеваниями, и значимое место среди них занимают бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит, пищевая аллергия. Большие успехи в аллергологии — достижения в области молекулярной биологии, применение омиксных технологий — позволили значительно усовершенствовать диагностику и лечение аллергопатологии, однако у части пациентов, несмотря на получаемую терапию, не достигается контроль заболевания. Формируются осложнения, снижается качество жизни, остается высокой смертность у больных бронхиальной астмой. Произошедшие изменения в понимании патогенеза иммунного ответа при аллергии позволили разработать новые подходы в терапии. К настоящему времени для лечения пациентов с тяжелым течением аллергических заболеваний в Российской Федерации зарегистрированы несколько биологических препаратов (омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб и дупилумаб), способных уменьшать тяжесть клинических проявлений, частоту обострений болезней и способствовать значительному улучшению качества жизни пациентов. Однако лечение биологическими препаратами не является успешным у всех пациентов и должно назначаться в строгом соответствии с действующими клиническими рекомендациями, дифференцированно, строго индивидуально. В статье приводится клинический случай тяжелого аллергического заболевания с дерматореспираторным синдромом, когда таргетное использование биопрепарата дупилумаб позволило значительно улучшить состояние пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бронхиальная астма; атопический дерматит; подростки; биологическая терапия; дупилумаб.

EXPERIENCE OF USING A BIOPREPARAT IN THE TREATMENT OF ATOPIC DISEASE WITH DERMATORESPIRATORY SYNDROME

© Zoia V. Nesterenko[1], Yulia A. Moiseenkova[2], Olga M. Ashchepkova[2], Ekaterina E. Zhuravskaya[2], Mikhail S. Trukhmanov[1], N. Saidmuradova[1], G. Seitniyazova[1], B. Dzhumaeva[1], N. Khudoykulov[1]

[1] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

[2] Children's City Hospital N 2 of St. Mary Magdalene. 199053, Saint-Petersburg, Vasilyevsky Island, 2nd line, 47

Contact information: Zoia V. Nesterenko — MD, PhD, Doctor of Medical Science, Professor of the Department of Propediatrics Childhood Diseases with a Course of care for Patients General Care. E-mail: zvnesterenko@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9522-897X

Received: 19.05.2022 **Revised: 14.06.2022** **Accepted: 30.06.2022**

ABSTRACT. The XXI century is designated by the World Health Organization as the "age of allergy", and the disease itself is designated as an "epidemic". According to the latest data, 30% of the European population suffers from allergic diseases, and a significant place among them is occupied by bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and food allergies. Great advances in allergology. advances in the field of molecular biology, the use of omics technologies, have made it possible to significantly improve the diagnosis and treatment of allergic pathology, however, in some patients, despite the therapy received, disease control is not achieved. Complications are formed, the quality of life is reduced, and mortality remains high in patients with bronchial asthma. Changes in the understanding of the pathogenesis of the immune response in allergies have made it possible to develop new approaches to therapy. To date, several biological drugs have been registered in the Russian Federation for the treatment of patients with severe allergic diseases(omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab and dupilumab), which can reduce the severity of clinical manifestations, the frequency of exacerbations of diseases and contribute to a significant improvement in the quality of life of patients. However, treatment with biological drugs is not successful in all patients and should be prescribed in strict accordance with current clinical guidelines, differentiated, strictly individually. The article presents a clinical case of a severe allergic disease with dermatorespiratory syndrome, when the targeted use of the biologic drug dupilumab significantly improved the patient's condition.

KEY WORDS: bronchial asthma; atopic dermatitis; adolescents; biological therapy; dupilumab.

ВВЕДЕНИЕ

Сочетанные проявления кожной и респираторной аллергии у детей, представленные в виде атопического дерматита (АД) и бронхиальной астмы (БА) у одного и того же пациента, ранее в практике врача-аллерголога обозначали как дерматореспираторный синдром. Данный термин не входит в рубрику официальной классификации болезней. Однако в структуре заболеваемости именно сочетание у одного пациента аллергических и респираторных проявлений составляет 35–40% [5].

Атопический фенотип, характеризующийся дерматореспираторными проявлениями, формируется у детей с первых лет жизни. При этом АД часто развивается первым, предшествуя развитию БА. Наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям наблюдается у 63,8–70% таких детей. Одной из особенностей дерматореспираторного синдрома у детей является быстрое расширение спектра этиологически значимых аллергенов с формированием поливалентной сенсибилизации к большой группе различных аллергенов, что также обусловливает непрерывно рецидивирующее течение данного фенотипа. На тяжесть течения АД влияют возраст дебюта заболевания, наличие мультиморбидности — сопутствующих коморбидных аллергических состояний, а также темпы прогрессирования болезни [2, 5, 9].

Атопический дерматит — мультифакториальное заболевание, имеющее в своей основе генетическую предрасположенность к аллергическим болезням, сложный иммунный механизм развития воспаления в органе-мишени — коже и характеризующееся типичными клиническими проявлениями в виде высыпаний, сильнейшим кожным зудом. При тяжелых формах АД развивается вторичная инфекция — бактериальная, грибковая, вирусная [13, 15].

АД с дебютом в раннем детском возрасте характеризуется нарушением барьерной функции кожи с активным воздействием факторов внешней среды (аллергенов) и активацией системы врожденного иммунитета. Активация Т2-лимфоцитов способствует развитию активного Т2-воспаления кожи. Дети с АД имеют очень высокий риск развития БА, а пациенты с неконтролируемой персистирующей астмой — более высокий риск развития заболеваний, в основе которых лежит Т2-воспаление [3, 10].

В последние десятилетия рост заболеваемости и тяжести БА вызывает тревогу во всем мире. По данным экспертов GINA, от БА ежегодно умирают более 250 тыс. человек. Проводится большое количество исследований по изучению причин и механизмов развития заболевания с использованием новейших методов

молекулярной аллергологии. Однако более половины больных БА, получающих современное адекватное лечение, не имеют контроля заболевания, так как лечение биологическими препаратами успешно не у всех пациентов и должно назначаться дифференцированно, с учетом установленного фено- и эндотипа заболевания [8], а также возраста [7].

БА условно подразделяется на два эндотипа: БА, обусловленная воспалением 2-го типа (Т2-астма), и БА, не связанная с воспалением 2-го типа (не Т2-астма). Эозинофильный тип воспаления дыхательных путей, как правило, — проявление Т2-эндотипа, который реализуется за счет доминирования Th2-лимфоцитарного ответа (атопическая эозинофильная БА) и/или высокой активности врожденных лимфоидных клеток 2-го типа — ILC2 (неатопическая эозинофильная астма) [1, 8, 10, 12].

Фенотип — это определенные внешние характеристики пациента, обусловленные взаимодействием его генетической составляющей и факторов внешней среды. Эндотип определяется отличительным функциональным или патобиологическим механизмом. Особенно важно определение фено-эндотипа в направленной терапии, в том числе биотерапии, тяжелого течения атопической патологии. Часто БА ассоциируется с аллергическим ринитом (АР), пищевой аллергией. Неконтролируемая персистирующая астма представляет собой большую экономическую нагрузку и относится к группе высокого риска летального исхода [1, 8, 10].

Федеральные клинические рекомендации 2020 г. и международная программа GINA рекомендуют рассмотреть вопрос о терапии данной группой препаратов на 5-й ступени лечения БА, при отсутствии контроля после использования высоких доз ингаляционных кортикостероидов, тиотропиума бромида или системных глюкокортикостероидов (ГКС) [1, 11].

В практической аллергологии приобретается опыт использования биопрепаратов: анти-иммуноглобулин (Ig) E, анти-интерлейкин (ИЛ)-препаратов. С 2019 г. активно применяется дупилумаб (человеческое рекомбинантное моноклональное антитело изотипа IgG4, блокирующее эффекты ИЛ-4 и ИЛ-13 посредством специфического связывания с ИЛ-4Pα — общей субъединицей гетеродимерных рецепторов ИЛ-4 и ИЛ-13) [6, 10, 14].

ИЛ-4 и ИЛ-13 выступают в качестве основных факторов аллергического воспаления 2-го типа, активируя тучные клетки, лимфоциты, эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги и индуцируя множественные медиаторы: IgE, гистамин, эйкозаноиды, лейкотриены, хемокины и цитокины, включая эотаксин, участвующих в воспалении этого типа. Блокирование пути передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 дупилумабом у пациентов снижает концентрацию многих из этих маркеров воспаления 2-го типа, включая IgE, периостин и множественные провоспалительные цитокины и хемокины (эотаксин), а также уровень фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) — маркер воспаления в легких. Было показано, что блокирование пути передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 дупилумабом предотвращает последующие действия этих цитокинов и хемокинов, в т.ч. гиперплазию бокаловидных клеток, гиперреактивность гладкомышечных клеток дыхательных путей, эозинофильное воспаление в легких, другие воспалительные процессы в легких, а также предотвращает нарушение функции легких; при этом снижение выраженности эозинофильного воспаления в легких происходит независимо от нормального или повышенного уровня эозинофилов в крови [10, 12].

В настоящее время распространенность симптомов БА среди детей и подростков в возрасте 13–14 лет сохраняется на высоком уровне, что порождает социально-экономические проблемы, ведет к низкой успеваемости в школе из-за частых пропусков занятий, ограничению физической нагрузки, развитию депрессивных состояний [5]. Применение дупилумаба позволяет снизить у детей с тяжелой БА частоту тяжелых обострений, приводящих к госпитализации и/или посещениям отделений неотложной помощи. Препарат назначается пациентам в возрасте 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом БА или пациентам с гормонозависимой БА, получающих пероральные ГКС (независимо от числа эозинофилов в периферической крови). Лечение проводится со следующим режимом дозирования: 200 мг 1 раз в 2 недели и 300 мг 1 раз в 2 недели (в зависимости от массы тела — более 60 кг или равно 60 кг) [12].

Терапия дупилумабом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АД способствовала быстрому и устойчивому снижению выраженности симптомов, а также существенному улучшению качества жизни. Зарегистрировано значимое уменьшение чувства зуда, а также симптомов тревожности и депрессии. Эффективность препарата сохранялась на протяжении 52-недельного периода лечения. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости дупилумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АД [4, 14].

Назначение биологической терапии основывается на подтверждении атопического заболевания, оценки факторов, препятствующих контролю над заболеванием, определении атопического статуса, уровня аллергического воспаления, оценки возможного риска использования биопрепаратов. Далее, при положительной оценке возможности применения биопрепарата осуществляется выбор моноклонального антитела, рассчитываются доза и кратность приема.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Подросток Л., 17 лет, рост 167 см, масса тела 60 кг.

Поступил в аллергологическое отделение Детской городской больницы № 2 Св. Марии Магдалины г. Санкт-Петербурга в марте 2022 г. для проведения планового обследования в связи с получением биопрепарата дупилумаба, назначенного вследствие непрерывно рецидивирующих атопических заболеваний: атопического дерматита, атопической формы бронхиальной астмы, аллергического ринита.

Анамнез заболевания и лечения: от первой беременности, первых срочных родов, масса тела при рождении 3650 г; длина тела — 51 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Аллергологический анамнез отягощен. В месячном возрасте проведено оперативное вмешательство по поводу пилоростеноза. С первого месяца жизни стали беспокоить проявления атопического дерматита (находился на искусственном вскармливании), частые бронхиты, протекавшие с обструкцией. В два года установлен диагноз «бронхиальная астма». Наблюдался детским аллергологом, дерматологом. Получал базисную терапию ингаляционными кортикостероидами, спазмолитическую при приступах — сальбутамол в ингаляциях; с четырех лет назначена комбинированная терапия ингаляционными кортикостероидами (ИКС) в сочетании с бета 2-агонистами пролонгированного действия (формисонид); в лечении АР использовались антигистаминные препараты, топические стероиды (назонекс); АД — локально скин-кап, элидел на фоне гипоаллергенной диеты без существенного эффекта.

Неоднократно лечился в стационарах Детской городской больницы № 1 и Детской городской больницы № 2 Св. Марии Магдалины г. Санкт-Петербурга, а также в клинике кожных болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. С 2010 г. была оформлена инвалидность в связи с тяжелым непрерывно рецидивирующим течением АД, БА, АР, высоким уровнем IgE, эозинофилов в периферической крови. С 2015 по 2017 г. проведено 4 сеанса плазмафереза с незначительным эффектом.

В феврале 2018 г. после перенесенной ветряной оспы отмечалось значительное ухудшение состояния в связи с обострением БА, АД. Находился в палате интенсивной терапии. Была выражена одышка даже при небольшой физической нагрузке (при смехе) в связи с бронхообструкцией; изменения на коже: распространенное поражение кожи с преимущественной локализацией на лице, конечностях, туловище в виде эритематозно-сквамозных очагов с множественными экскориациями, с серозно-гнойными корками. На коже суставных сгибов, тыла кистей — папулезная инфильтрация, лихенификация, гнойные корки. К базисной терапии был присоединен перорально преднизон (90 мг/сутки), получен некоторый клинический эффект, однако формирование синдрома Кушинга вызвало необходимость снижения дозы преднизона, на фоне которого состояние вновь ухудшилось. Назначена цитостатическая терапия циклоспорином А (250 мг/сутки). Результаты лечения были весьма незначительны. Состояние больного оставалось тяжелым, беспокоили частые обострения атопии, уровень IgE был постоянно очень высоким, держалась эозинофилия.

В феврале 2020 г. при очередном ухудшении состояния подростка возникла необходимость в назначении биотерапии в виде дупилумаба, относящегося к высокотехнологичной терапии и требующего индивидуальной закупки. Обращение в Комитет здравоохранения позволило включить пациента с августа 2021 г. в участие реализации программы клинических исследований фазы III использования препарата дупилумаб у детей и взрослых с АД. Диагноз пациента: атопический диффузный дерматит (поливалентная сенсибилизация), тяжелое непрерывно рецидивирующее течение с ранним дебютом, период обострения. Бронхиальная астма, атопическая форма, тяжелое течение, частично контролируемая, период нестойкой ремиссии. Аллергический ринит, непрерывно рецидивирующий, период обострения. Хронический гастродуоденит, поверхностный, распространенный (Hp+++); период обострения, рефлюкс-эзофагит, дискинезия желчевыводящих путей. Было проведено обследование. Установлен высокий уровень IgE — 4–12 тыс. Ке/мл; эозинофилия в периферической крови — 7–8%. На рентгенограмме органов грудной клетки — усиление легочного

рисунка, уплотнение корней легких, подчеркнута горизонтальная плевра справа, отмечается завуалированность диафрагмального синуса.

С марта 2021 г. подросток получает дупилумаб по 200 мг 1 раз в 2 недели. Эффект препарата оценивается как положительный с уменьшением числа обострений всех атопических проявлений, снижением уровня общего IgE в крови (722 Ке/мл).

При обследовании в марте 2022 г. у больного были жалобы на незначительное покашливание по утрам, что позволяет ему практически отказаться от применения симбикорта, вести активный образ жизни, заниматься в секции волейбола 3 раза в неделю. Поражение кожи сохраняется в виде гиперемии с лихенификацией на лице, шее. На остальной поверхности кожи отмечается лихенификация с микротрещинками и расчесами. При перкуссии легких — легочной звук, при аускультации — жесткое дыхание, хрипы не выслушиваются. Уровень эозинофилов в крови — 9%. Показатели ФВД без отклонения от нормы.

Учитывая вышеизложенное, у пациента был установлен атопический синдром, относящийся к иммуноопосредованным воспалительным заболеваниям (ИОВЗ).

Под ИОВЗ понимают группу болезней, характеризующихся нарушением иммунной регуляции, формированием хронического воспаления и повреждением тканей, ассоциированного с Т-хелперами второго типа (Th2). У подростка наблюдается атопический фенотип аллергического заболевания, характеризующийся дерматореспираторными проявлениями [1].

В рассматриваемом случае у больного отмечались проявления персистирующего течения АД с месячного возраста с прогрессирующими изменениями. В подростковом возрасте течение заболевания резко ухудшилось, возникали рецидивы пиодермии. Пациент неоднократно был госпитализирован, получал курсы системных ГКС (парентерально, перорально), антибактериальную терапию, наружную терапию топическими ГКС, эмоленты — с кратковременным эффектом. С года отмечались приступы бронхообструкции. Диагноз БА и аллергического ринита установлен в 2 года. Тяжелое клиническое течение АД, БА (высокая активность IgE, эозинофилия в периферической крови) с частыми рецидивами, неэффективность проводимой терапии, сопутствующие рецидивирующие инфекции кожи, пиодермия, герпесвирусная инфекция, хронический гастродуоденит, дискинезия желчевыводящих путей, хронический тонзиллит послужили основанием для присвоения пациенту группы инвалидности.

Назначенная наружная терапия, эмоленты, ТГКС, комбинированные средства, топические ингибиторы кальциневрина, базисная терапия БА с использованием ИКС, бета 2-агонистов пролонгированного действия; системная стероидная терапия, плазмаферез — без выраженного эффекта. Назначение циклоспорина А также не позволило контролировать АД, БА.

Данный клинический случай наглядно демонстрирует сложность в достижении контроля тяжелого течения АД, БА. В подобной ситуации резистентности к стандартному лечению можно использовать таргетную биологическую терапию дупилумабом, способным действовать на ключевые звенья патогенеза этих заболеваний. В результате проведенных курсов лечения препаратом состояние больного значительно улучшилось: уменьшились высыпания, зуд, не беспокоят приступы одышки, кашля, повысилась трудоспособность, что позволило заниматься спортом. Однако сохранение изменений на коже, в крови эозинофилии, повышенного уровня IgE не позволяет прекратить курс дупилумаба.

ВЫВОДЫ

Использование биологического препарата дупилумаба позволило значительно улучшить состояние пациента с тяжелым АД, повысить качество жизни и достичь оптимального эффекта и контроля симптомов тяжелого течения БА у пациента подросткового возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма у детей. Клинические рекомендации РФ. 2013–2017: 85.
2. Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н. и др. Иммунитет и атопия. Особенности у детей. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 233–40.
3. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е. и др. Особенности иммунного реагирования при атопии у детей. Педиатр. 2014; 5(4): 95–103. DOI: 10.17816/PED5495-103.
4. Игнатова П.Л., Антонов В.Н., Макарова Е.А., Кочеткова С.А. Опыт использования дипилумаба в лечении тяжелой бронхиальной астмы. Тер. Архив. 2020; 92(8): 95–9. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000718.
5. Ильина Н.И., Феденко Е.С., Вишнева Е.А., Елесютина Е.Г. Тяжелый атопический синдром. Бронхиальная астма и атопический дерматит — две истории с одним главным героем. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15(37): 54–66.

6. Костинов М.П., Булгакова В.А., Абаева З.Р. и др. Иммунокоррекция в педиатрии. М.: Медицина для всех; 2001.
7. Нестеренко З.В., Бойцова Е.В., Маталыгина О.А. и др. Анатомо-физиологические особенности, методы обследования, семиотика и синдромы поражения дыхательной системы у детей. Учебное наглядное пособие для студентов 3-го курса по специальности «Педиатрия». СПб.: Изд. СПбГПМУ; 2019.
8. Accordini S., Corsico A.G., Braggion M. et al. The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. Int. Arch. Allergy Immunol. 2013; 160 (1): 93–101. https://doi.org/10.1159/000338998.
9. Eichenfield L.F., Tom W.L., Chamlin S.L. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J. Am. Acad. Dermatol. 2014;70 (2): 338–51. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.10.010.
10. Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. Nat. Rev. Drug. Discov. 2016; 15(1): 35–50. doi.org/10.1038/nrd4624.
11. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from: www.ginasthma.org.
12. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. Am J Respir Crit Care Med, 2010; 181: 315–23. http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200906-0896OC.
13. Muraro A., Lemanske R.F., Hellings P.W. et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J. Allergy Clin. Immunol. 2016; 137(5): 1347–58. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.010.
14. Rabe K.F. et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. N Engl J Med. 2018; 378(26): 2475–85. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093.
15. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2018; 32 (5): 657–82. DOI: 10.1111/jdv.14891.

REFERENCES

1. Bronhial'naja astma u detej [Bronchial asthma in children]. Klinicheskie rekomendacii RF. 2013–2017: 85. (in Russian).
2. Gurina O.P., Blinov A.E., Varlamova O.N. i dr. Immunitet i atopiya. Osobennosti u detej [Immunity and atopy. Features in children]. Medicina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 233–40. (in Russian).
3. Gurina O.P., Dement'eva E.A., Blinov A.E. i dr. Osobennosti immunnogo reagirovaniya pri atopii u detej [Features of the immune response in atopy in children]. Pediatr. 2014; 5(4): 95–103. DOI: 10.17816/PED5495-103. (in Russian).
4. Ignatova P.L., Antonov V.N., Makarova E.A., Kochetkova S.A. Opyt ispol'zovanija dipilumaba v lechenii tjazheloj bronhial'noj astmy [Experience with the use of dipilumab in the treatment of severe bronchial asthma]. Ter. Arhiv. 2020; 92 (8): 95–9. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000718. (in Russian).
5. Il'ina N.I., Fedenko E.S., Vishneva E.A., Elesjutina E.G. Tjazhelyj atopicheskij sindrom. Bronhial'naja astma i atopicheskij dermatit-dve istorii s odnim glavnym geroem [Severe atopic syndrome. Bronchial asthma and atopic dermatitis — two stories with one main character]. Jeffektivnaja farmakoterapija. 2019; 15(37): 54–66. (in Russian).
6. Kostinov M.P., Bulgakova V.A., Abaeva Z.R. i dr. Immunokorrekciya v pediatrii [Immunocorrection in pediatrics]. M.: Medicina dlya vsekh; 2001. (in Russian).
7. Nesterenko Z.V., Bojcova E.V., Matalygina O.A. i dr. Anatomo-fiziologicheskie osobennosti i metodika obsledovanija serdechno-sosudistoj sistemy u detej. Semiotika i sindromy porazhenija. klinicheskie i funkcional'nye metody issledovanija [Anatomical and physiological features and methods of examination of the cardiovascular system in children. Semiotics and syndromes of defeat. Clinical and functional research methods]. Uchebnoe nagljadnoe posobie dlja studentov 3-go kursa po special'nosti "Pediatrija". Sankt-Peterburg: Izd. SPbGPMU; 2019.
8. Accordini S., Corsico A.G., Braggion M. et al. The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. Int. Arch. Allergy Immunol. 2013; 160 (1): 93–101. https://doi.org/10.1159/000338998.
9. Eichenfield L.F., Tom W.L., Chamlin S.L. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J. Am. Acad. Dermatol. 2014; 70(2): 338–51. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.10.010.
10. Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. Nat. Rev. Drug. Discov. 2016; 15(1): 35–50. DOI.org/10.1038/nrd4624.
11. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from: www.ginasthma.org.
12. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. Am J Respir Crit Care Med, 2010; 181: 315–23. http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200906-0896OC.
13. Muraro A., Lemanske R.F., Hellings P.W. et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway dis-

eases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J. Allergy Clin. Immunol. 2016; 137(5): 1347–58. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.010.

14. Rabe K.F. et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. N Engl J Med. 2018; 378(26): 2475–85. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093.
15. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2018; 32 (5): 657–82. DOI: 10.1111/jdv.14891.